KISEP Experimental Research J Korean Neurosurg Soc 30 : 5-11, 2001

모야모야병에서 염기성 섬모 세포 성장 인자의 역할

연세대학교 의과대학 신경외과학교실, 임상병리학교실*
김동석 · 최중언 · 김세혁 · 양국희 · 김현숙*

=Abstract=

The Role of Basic Fibroblast Growth Factor in Moyamoya Disease

Dong-Seok Kim, M.D., Joong-Uhn Choi, M.D., Se-Hyuk Kim, M.D., Kook-Hee Yang, M.D., Hyeun-Sook Kim, M.D.*

Department of Neurosurgery, Department of Clinical Pathology, Brain Research Institute Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objectives and Importance : The present study investigated the levels of basic fibroblast growth factor(bFGF) in the CSF of patients with moyamoya disease and its clinical significance.

Methods : The levels of bFGF in CSF, taken from 26 hemispheres of 14 moyamoya patients and 20 patients without vascular anomaly(control group), were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. We analyzed the correlation between the level of bFGF and the clinical factors such as age, onset pattern, development of neovascularization, and cerebral circulation.

Results : The CSF of moyamoya patients contained a high concentration of bFGF to a significant extent. The bFGF level was apparently elevated in the patients in whom neovascularization from indirect revascularization, such as modified encephalo-duro-arterio-synangiosis(EDAS) was well developed. A linear correlation between the values of bFGF and clinical progression was noted.

Conclusions : The elevation of bFGF in moyamoya disease seems to be specific. Clinically, the bFGF level may be considered a useful indicator to predict the efficacy of indirect revascularization.

KEY WORDS : Angiogenesis · Basic fibroblast growth factor · Encephalo-duro-arterio-synangiosis · Moyamoya disease.

서 론

모야모야병은 출혈성 증상을 보이는 경우도 있으나 더 많은 경우 허혈성 증상을 보이는 허혈성 뇌 질환이다. 그러나 이 질환은 성인에서 보는 다른 허혈성 뇌 질환과 다른 특징을 가지고 있다. 우선 이 질환은 양측 내경 동맥의 원위부가 서서히 막힌다는 것이고 둘째는 자연 발생적인 측부순환이 생긴다는 것이다. 특히 이 질환의 치료법으로 시행하는 다양한 방법의 간접 재혈관화 수술 후 생기는 측부순환의 생성은 다른 허혈성 질환에서는 보기 힘든 것이다. 이러한 특성은 많은 연구자들로 하여금 이 질환만 가지는 독특한 특성이 있을 것으로 추측하게 만들었다. 최근에는 뇌척수액에 있는 여러 가지 angiogenic factor가 이러한 특성과 밀접한 관계가 있다는 보고가 있었다. 뇌척수액에 있는 angiogenic factor는 bFGF, vascular endothelial growth factor(VEGF), interleukin-8(IL-8) 등의 직접 성장인자와 platelet-derived growth factor(PDGF), transforming growth factor beta(TGF-b) 등의 간접 성장인자가 있으며 epidermal growth factor(EGF) 등도 혈관 벽

*본 논문의 요지는 1999년도 추계 대한신경외과학회에서 구연 발표되었음.
*본 논문은 1996년에서 1998년까지 보건 복지부 보건 의료 기술 개발 연구비의 지원으로 이루어졌음.

의 민무늬 근육세포의 성장을 조절하는 것으로 알려져 있다[5)10)14)21)]. 특히 bFGF는 모야모야병에서 혈관 내막 세포, 민무늬 근육 세포, 섬모 세포의 분열과 성장을 촉진하여 혈관 생성에 중요한 역할을 한다고 보고되었다[2)6)13)15)17)]. 1996년 Yoshimoto 등은 고농도의 bFGF는 내경 동맥 원위부의 중막(media)과 내막(intima)의 근육 세포의 분화, 성장을 촉진시켜 내경 동맥 원위부의 폐쇄를 유도할 것이라고 주장하고 이 것이 모야모야병의 원인이 될 것으로 추정하였다[23)]. 또한 천측두 동맥의 혈관 내막 세포와 근육 세포에서 bFGF를 확인하고 이 것이 혈관 생성에 직접 관계 하다고 주장하였다[23)]. 이에 저자들은 bFGF가 모야모야병의 발생과 진행, 수술 결과에 어떤 영향을 주는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년부터 1998년까지 다발성 허혈성 임상 증상을 보이는 모야모야 환자 14명의 26 대뇌 반구를 대상으로 하였다. 모야모야병 환자의 나이는 2세부터 31세로 평균 나이는 11.5세였다. 실비안 열에서는 26 대뇌 반구 모두에서 뇌척수액을 채취하여 bFGF를 측정하였으나 뇌실에서는 3예, 요추강에서는 2예에서만 bFGF를 측정하였으며 모야모야 환자 14명 모두의 혈청에서 bFGF를 측정하였다.

같은 기간 중 모야모야병이 아닌 다른 이유로 뇌수술을 받는 18세 이하의 환자 20명을 대조군으로 하였다. 대조군의 나이는 1~33세로 평균 나이는 13.1세로 양군은 통계학적으로 같은 조건이었다. 이들은 모두 모야모야 병이 아닌 다른 이유로 뇌수술을 받는 경우로 뇌종양 14예(두개인두종 5예, 신경 교종 3예, 해면상 혈관종 3예, 배아 세포종 2예, 수막종 1예)와 실비안 열의 지주막 낭종 6예였다. 이들의 수술 중 실비안 열에서 채취한 뇌척수액과 혈청에서 bFGF를 측정하였다. 20명의 환자 중 무작위로 10명의 소아를 선택하여 요추강에서 뇌척수액을 채취하여 bFGF를 측정하였다. 수두증 환자의 뇌실내 뇌척수액을 채취 bFGF를 측정하여 모야모야 환자와 비교하였다.

2. bFGF의 정량 분석

대상 환자에서 채취한 뇌척수액은 0.22mm의 여과기(millipore, MA)로 혈액 및 기타의 불순물을 제거하고 영하 73℃의 냉장고에 보관 후 동일 시간, 동일한 조건하에서 enzyme-linked immuno-sorbent assay kit(Quantikine, R&D systems, Minneapolis, U.S.A)을 이용하여 bFGF를 정량 분석하였다. enzyme-linked immuno-sorbent assay은 bFGF에 대한 monoclonal 항체를 microplate에 미리 부착한 뒤 채취한 뇌척수액을 정량적으로 옮겨 붙인 후 다시 bFGF에 반응하는 발광 항체를 붙인 후 발광되는 정도를 측정하여 bFGF의 양을 간접 정량 분석하였다(Fig. 1). 모야모야 환자에서의 bFGF의 정량적 분석 결과와 새로운 측부순환 형성 정도, 임상 증상의 진행 속도, 임상 증상의 양상, 나이, 수술 전후 뇌혈관 조영술상의 특성, 뇌혈류의 변화, 수술 결과 등을 비교 분석을 하였다. 각각의 결과는 Mann-Whitney U test로 검정하여 p값이 0.05이하일 때 의미가 있는 것으로 분석하였다.

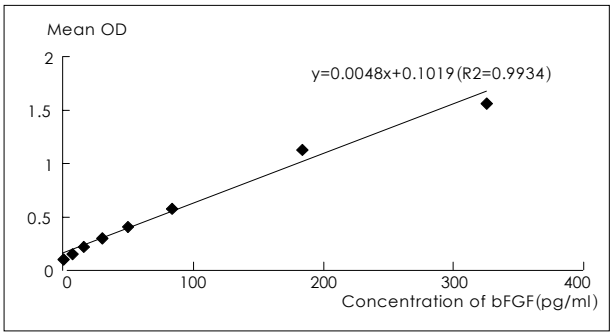

Fig. 1. Standard curve for the quantitative assay of basic fibroblast factors. The concentration of bFGF is highly proportioned to the optical density(OD).

3. 모야모야병의 재혈관화 수술과 수술 결과의 판단

저자들은 모야모야 환자의 허혈성 임상 증상이 완전히 소실되거나 증상이 고정되었다고 생각될 때를 기다려 수술을 진행하였다. 대상 환자의 모든 수술은 기존의 encephalo-duro-arterio-synangiosis(EDAS)와 같은 방법으로 하면서 약간 변형을 시도하였다. 가능한 많은 중뇌 동맥 영역을 포함하기 위해 기존의 방법보다 넓은 개두술을 하고 천측두 동맥이 대뇌에 보다 가깝게 밀착하기 위해 천측두 동맥을 포함하는 편(flap)을 뒤집어 경막에 고정하였다. 한편 측부순환에서 중요한 역할이 기대되는 중경막 동맥에서의 측부순환을 유도하기 위해 경막을 분리하여 혈관 분포가 적은 내막을 제거하거나 경막하 공간으로 밀어내었다. 수술 결과는 재혈관 수술 후 6개월에 뇌혈관 조영술을 시행하여 판단하였다. 추적 혈관 조영술시 외경 동맥을 선택 조영하여 측부순환의 생성 정도를 4단계로 나누어 구분하였다. Grade 0은 전혀 측부순환이 생기지 않은 경우로 정의하고 개두술 부위 내에서만 측부순환이 생긴 경우는 grade 1, 개두술 부위 이상으로 측부순환이 생긴 경우는 grade 2, 충분한 측부순환이 생겨 중뇌 동맥 영역을 모두 담당할 정도 일 때를 grade 3으로 정의하였다(Fig. 2).

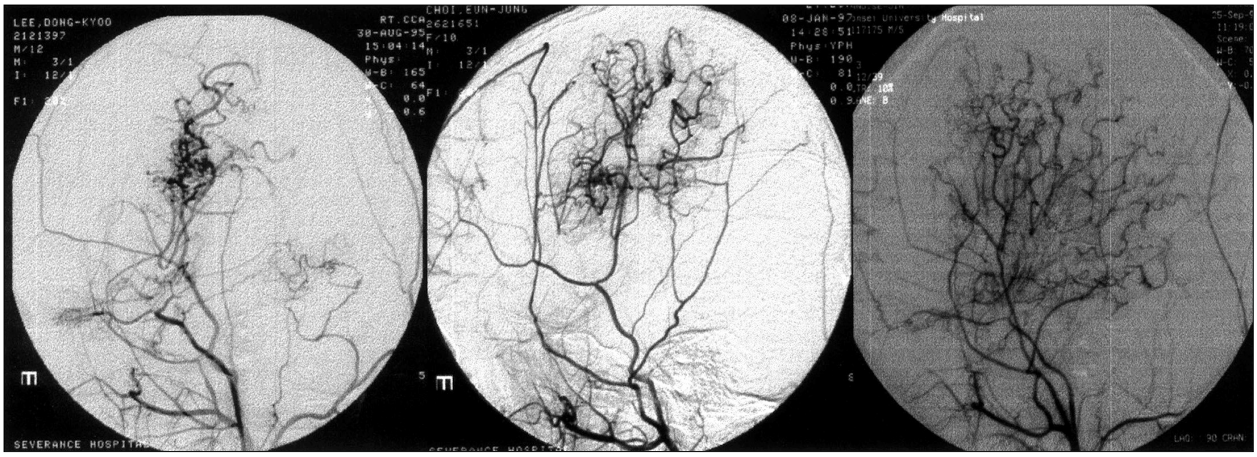

Fig. 2. Measurement of collateral circulation 6 months after modified EDAS. The left picture showing collateral circulation confined within craniotomy area(grade 1). The center picture demonstrating the moderate collateral circulation beyond craniotomy area(grade 2). The right picture revealing the amount of collateral circulation fully covering MCA territory(grade 3).

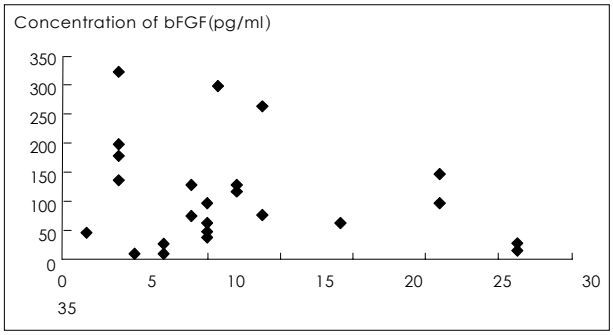

Fig. 3. Concentration of basic fibroblast growth factor according to the age. There is no difference between the children group(mean concentration of bFGF ; 105.26 pg/ml) and the adult group(mean concentration of bFGF ; 72.27pg/ml).

결 과

1. 대조군과 모야모야 환자군과의 비교

정상 소아의 실비안 열에서 bFGF의 평균 농도는 24.6 pg/ml이었다. 대부분의 정상 소아에서는 bFGF는 측정되지 않거나 10pg/ml 이하였고 시신경 교종이 있었던 2명에서만 107.2pg/ml, 213.9pg/ml으로 높은 값을 보였다. 모야모야 환자군에서 b-FGF의 농도는 8.40pg/ml에서 304.50pg/ml로 평균 102.95pg/ml였다. 이는 정상 소아에 비해 훨씬 높은 값이었다($p<0.05$).특이한 점은 같은 모야모야 환자라 하여도 좌우 대뇌의 실비안 열에서 채취한 뇌척수액의 bFGF의 농도는 차이가 있었다. 3명의 모야모야 환자의 경우 뇌실, 2명의 모야모야 환자의 경우 요추강에서 뇌척수액을 채취하여 실비안 열에서 비교하였다. 뇌실에서 측정한 bFGF의 농도는 각각 14.1pg/ml, 8.9pg/ml, 10.7 pg/ml로 평균 11.2pg/ml였으며 이는 같은 환자에서 동시에 측정한 실비안 열에서의 농도인 177.0pg/ml, 42.0pg/ml, 71.2pg/ml에 비해 현저히 낮은 값이었다. 요추강에서 측정한 bFGF의 농도는 각각 18.9pg/ml, 23.8pg/ml로 평균값은 21.4pg/ml였으며 이는 같은 환자에서 동시에 측정한 실비안 열에서의 농도인 177.0pg/ml, 131.4pg/ml에 비해 현저히 낮았다. 대조군으로 정상 소아 10명에서 뇌실에서 뇌척수액을 채취하였고 정상 소아 10명에서는 요추강의 뇌척수액을 채취하였다. 대조군의 뇌실과 요추강에서는 bFGF가 전혀 검출되지 않았다. 대조군 20명과 모야모야 환자 14명의 혈청에서는 bFGF가 전혀 검출되지 않았다.

2. 임상적 예후 인자와 bFGF의 농도 변화

15세 이하 21 대뇌 반구에서의 평균 농도는 105.26pg/ml로 15세 이상 5 대뇌 반구에서의 평균 농도는 72.26 pg/ml에 비해 높았다. 그러나 통계학적인 의미는 없었다($p=0.25$)(Fig. 3).

증상이 없었던 경우는 5 대뇌 반구로 이들은 예방 목적으로 재혈관화 수술을 한 경우인데 이 경우의 bFGF의 평균 농도는 57.77pg/ml이었다. 일시적인 뇌허혈 증상이 있었으나 자기 공명 영상에서 뇌경색이 없었던 10 대뇌 반구의 bFGF 평균 농도 91.77pg/ml이었고 뇌경색이 있었던 10 대뇌 반구의 bFGF 평균 농도는 140.98pg/ml로 증상이 없었던 대뇌 반구의 bFGF의 농도에 비해 의미 있게 증가해 있었다($p<0.05$)(Table 1). 출혈이 주 증상이었던 1예의 bFGF의 농도는 63.04 pg/ml로 허혈성 증상을 보였던 대뇌 반구에 비해 낮은 bFGF의 농도를 나타내었으나 그 예가 적어 의미를 부여하기는 어려웠다.

질환의 진행 속도와 bFGF의 농도와의 관계를 알아보기 위해 임상 증상의 발현 횟수를 구분하여 비교해보았다. 수

Table 1. Concentration of basic fibroblast gro wth factor according to the Clinical manifestation($p<0.05$)

Clinical manifestation of hemisphere	Number of hemisphere	Mean concentration of bFGF (pg/ml)
Asymptomatic	5	57.29
Transient ischemic attack	10	91.77
Infarction	10	140.98
Hemorrhage	1	63.96
Total	26	102.96

Table 2. Concentration of basic fibroblast growth factor according to Suzuki's stage($p=0.48$)

Suzuki's stage of hemisphere	Number of hemisphere	Mean concentration of bFGF(pg/ml)
Stage 1	1	29.41
Stage 2	9	102.19
Stage 3	14	111.25
Stage 4	2	59.18
Total	26	102.96

술 시까지 증상이 없었거나 한 차례의 임상 발현 후 더 이상의 증상 발현이 없었던 대뇌 반구의 경우는 " stable ", 수술 직전 6개월내에 3회 이상의 증상 발현이 있었던 대뇌 반구의 경우는 " rapid ", 3회 미만이었던 대뇌 반구의 경우는 " slow "로 구분하였다. 질환의 진행 속도가 " stable "이었던 경우는 7예로 bFGF의 평균 농도는 64.29pg/ml, " slow " 이였던 7예에서 bFGF의 평균 농도는 84.57pg/ml로 " rapid "12예의 bFGF의 평균 농도 136.25pg/ml에 비해 현저히 낮은 값을 보였다($p<0.05$).

수술 전 혈관 조영술 상에서 Suzuki 's stage를 구분하였는데 stage 1이 1예, stage 2가 9예, stage 3가 14예, stage 4가 2예였으며 각 군에서의 평균 bFGF의 농도는 각각 29.41 pg/ml, 102.19pg/ml, 111.25pg/ml, 59.18pg/ml였다. Suzuki 's stage에 따른 각 군간에는 의미 있는 차이는 없었다 ($p=0.48$)(Table 2).

Tc^{99m} SPECT로 중뇌 동맥 영역의 뇌혈류(cerebral blood flow)를 상대적으로 측정하여 정상인 경우와 감소한 경우로 구분하였다. 같은 날 diamox challenge test를 하여 diamox에 대한 cerebrovascular response(CVR)를 측정하여 정상 반응을 보이는 경우와 반응이 감소한 경우로 구분하였다. 뇌혈류가 감소한 경우는 정상이었던 경우에 비해 bFGF 농도가 높게 나오기는 하였으나 통계학적 의미는 없었다($p=0.09$). 그러나 diamox에 대한 CVR가 감소한 경우는 의미 있는 높은 bFGF의 값을 나타내었다($p<0.05$) (Table 3).

3. 수술후 측부순환의 형성과 bFGF의 농도 변화

수술 후 혈관 조영술로 추적 관찰하였던 경우는 10명의 20 대뇌 반구였다. 저자들이 정의한 측부 순환의 생성 정도에 따라 구분하면 grade 1은 8 대뇌 반구, grade 2는 10 대뇌 반구, grade 3는 8 대뇌 반구였다. grade 1인 경우 b-FGF의 평균 농도는 46.84pg/ml, grade 2인 경우는 107.71pg/ml, grade 3인 경우는 153.16pg/ml 였다. Grade 3인 경우 가장 높은 값은 보였지만 Grade 2인 경우와는 통계학적인 의미가 없었다. 그러나 grade 2 이상인 경우는 grade 1에 비해 현저히 높은 bFGF의 농도를 유지하고 있었다($p<0.05$)(Fig. 4).

Table 3. Concentration of basic fibroblast growth factor according to the cerebral blood flow($p=0.09$) and cerebrovascular response to diamox($p<0.05$)

CBF / CVR of hemisphere	Number of hemisphere	Mean concentration of bFGF(pg/ml)
Normal / Normal	6	36.21
Normal / Deceased	7	91.52
Decreased / Normal	1	33.67
Decreased / Normal	12	148.79
Total	26	102.96

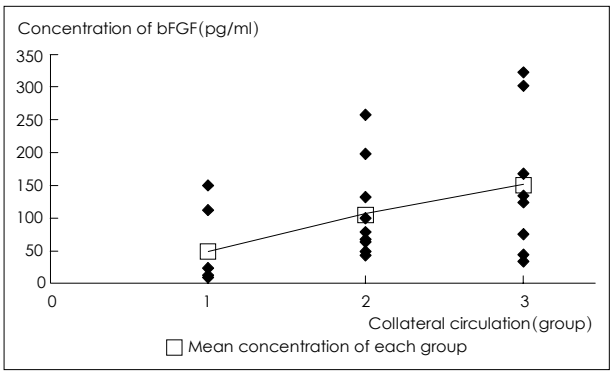

Fig. 4. Concentration of basic fibroblast growth factor according to the extent of neovascularization from external carotid artery after modified EDAS. A linear correlation between the values of bFGF and postoperative neovascularization is noted($p<0.05$).

고 찰

모야모야병은 내경동맥 원위부의 협착 또는 폐쇄, 전뇌 동맥과 중뇌 동맥 근위부의 협착, 뇌 기저부의 이상 혈관망의 발달, 외경 동맥으로부터의 측부 혈관 발달, 후뇌 동맥으로부터의 연수막 측부 혈관 발달 등을 특징으로 하는 질환이다[19)20)]. 그러나 이 질환의 병인에 대해서는 많은 논란이 있어 왔다. 이것은 이 질환은 성인에서 보는 다른 허혈성 뇌 질환과 다른 임상 양상과 특징을 가지고 있기 때문이다. 첫째 이 질환은 내경 동맥의 원위부에서 혈관 내막의 과다한 증식으로 서서히 막힌다는 것과 이 것이 양측성으

로 일어난다는 것이다. 둘째는 맥관 형성(angiogenesis)의 능력이다. 이 질환은 자연 발생적으로 정상적인 상태나 다른 허혈성 질환에서는 보기 어려운 외경 동맥과 뇌 기저부의 관통 동맥(perforating artery)에서 풍부한 측부순환이 생긴다는 것이다. 특히 이 질환의 치료법으로 시행하는 다양한 방법의 간접 재혈관화 수술 후 생기는 측부순환의 생성은 다른 허혈성 질환에서는 보기 힘든 것이다.

맥관 형성은 이 질환의 가장 큰 특징중 하나이다. 맥관 형성에 관계하는 angiogenic factor는 bFGF, VEGF, IL-8 등의 직접 성장인자와 PDGF, TGF-b 등의 간접 성장인자가 있으며 EGF 등도 혈관 벽의 민무늬 근육세포의 성장을 조절하는 것으로 알려져 있다[5)10)14)21)]. 특히 체내에서 분비되는 bFGF는 새로운 혈관의 생성 시에 혈관 내막 세포의 이동에 필수적인 것으로 알려져 있다[2)6)13)15)17)]. bFGF는 중추 신경계에서는 신경 세포, 신경 교세포, 혈관 내막 세포, 혈관의 민무늬 근육 세포에 존재하면서 맥관 형성에 있어 혈관 내막의 증식, 민무늬 근육 세포와 섬모 세포의 분열과 성장을 촉진하여 혈관 생성을 유발하는 것으로 알려져 있다[2)6)13)15)17)]. 그러나 정상인의 혈관 내막 세포나 민무늬 근육 세포에서 bFGF는 거의 발견되지 않으며 증식중인 혈관 내막 세포라 하여도 bFGF는 아주 미미하게 발현될 정도라고 알려져 있다. Hoshimaru 등은 모야모야 환자에서 천측두-중뇌 동맥 문합술 시 천측두 동맥의 일부와 경막 일부를 채취하여 면역학적으로 bFGF 수용체에 대해 분석하였는데 모야모야 환자에서 대조군에 비해 현저히 많은 bFGF 수용체가 천측두 동맥의 혈관 내막 세포, 민무늬 근육 세포, 경막 등에서 발견되는 것을 확인하고 bFGF가 모야모야병에서 측부순환 생성에 중요한 역할을 할 것이라고 주장하였다[8)18)]. 저자들은 천측두 동맥이나 경막을 직접 조사하지는 않았으나 실비안 열 주위의 뇌척수액에서 bFGF의 농도를 비교한 결과 bFGF의 농도는 모야모야 환자에서 높게 유지 될 뿐 아니라 간접 혈관화 수술 후 측부순환의 생성 정도와 일정한 관계가 있음을 확인하였다.

모야모야병의 병인에 대해서는 아직도 많은 논란이 있다. 이 질환이 양측성으로 일어난다는 점은 이 질환의 병인이 국소적인 문제가 아니라 전신적인 문제일 가능성이 많고 유전적인 소인을 포함할 가능성을 암시한다. 실제 모야모야병은 많은 나라에서 보고되고 있으나 특히 일본인, 한국인, 중국인에서 특히 많이 발병하는 것으로 알려져 있어 유전적 요인을 짐작하게 한다. 한 보고는 모야모야 환자의 약 7%가 가족력을 가지고 있으며 모야모야병의 가족력이 있는 경우는 일반인에 비해 42배로 이 질환을 가질 확률이 많다고 하였다[11)12)16)]. 또한 유전적 변형을 유발할 수 있는 방사선 치료 후 이 질환이 유발되었다는 보고도 많다[1)3)7)]. 이러한 보고들과 이 질환의 특성을 고려 할 때 모야모야병은 유전적 결함에 의한 질환일 가능성이 높은 것으로 생각된다.

1996년 Yoshimoto 등은 성인의 허혈성 질환이 있는 환자와 모야모야 환자의 뇌척수액에 있는 여러 가지 angiogenic factor에 대한 비교를 통해 모야모야 환자의 뇌척수액에는 bFGF가 높은 농도로 유지하고 있음을 밝혀내고 bFGF가 이 질환의 병인과 깊은 관계가 있음을 주장하였다[23)]. 그들은 모야모야병에서 bFGF의 역할에 대해서 두 가지로 구분하여 생각하였다. 하나는 bFGF가 혈관 내막 세포의 증식과 민무늬 근육 세포의 활성화로 측부순환의 형성에 직접 관계한다는 것인데 이는 여러 보고를 통해 인정되고 있으며 본 연구 결과도 비슷하여 bFGF가 많을수록 측부순환의 생성이 잘 되고 그 정도도 bFGF의 농도와 밀접한 관계가 있음을 확인하였다. Yoshimoto 등은 한 걸음 더 나아가 bFGF가 단순히 측부순환뿐 아니라 모야모야병의 근본적인 병인으로 생각하였다[23)]. 모야모야병이 유전적 변이에 따른 질환으로 생각할 때 bFGF의 전사와 관련된 유전 인자의 이상이 과도한 bFGF의 생산을 유도하고 고농도의 bFGF는 내경 동맥 원위부의 중막과 내막의 근육 세포의 분화, 성장을 촉진시켜 내경 동맥 원위부의 폐쇄를 유도할 것이라고 생각하고 이 bFGF가 실비안 열의 뇌척수액으로 퍼져 농도가 옅어지면 맥관 형성에 관계할 것으로 생각하였다. 본 연구에서도 기저뇌조 주위의 뇌척수액을 얻지는 못하였으나 같은 환자에서도 bFGF의 농도는 실비안 열, 요추강, 뇌실, 혈청 등의 순으로 높게 나왔다. 또한 같은 환자의 실비안 열이라 하여도 양측에서 서로 현저히 다른 bFGF의 농도를 보여 내경 동맥 주위에서 지속적인 bFGF가 분비되고 이 것이 퍼져 실비안 열 주위에서도 bFGF가 검출되고 이것이 측부순환 생성에 관계할 것이라는 위의 주장을 일부 확인할 수 있었다. Yoshimoto의 주장은 실험적으로 확인된 것은 아니나 많은 정황 증거는 있다. Houkin 등이 가족력이 있는 일측성 모야모야 환자는 가족력이 없는 일측성 모야모야 환자에서보다 많은 bFGF를 가지고 있으며 양측성으로 진행 할 가능성도 많다고 보고하였는데 이는 모야모야 환자에서 bFGF의 전사와 관련된 유전 인자에 이상이 있을 것이라는 Yoshimoto의 주장을 간접적으로 확인한 것이다[9)]. 모야모야병의 전형적인 병리소견은 내경 동맥 협착 부위의 혈관 내막의 섬유 세포성 증식과 모야모야 혈관에 섬유소 침착, 내탄성막의 분절화, 미세 동맥류 형성 등이다[4)8)22)]. 모야모야병에서 혈관 내막이 두꺼워지는 기전은 혈관 내막 속으로 민무늬 근육 세포가 이동. 침범하기

때문으로 생각되어져 왔다는데 bFGF는 혈관 내막 세포, 민무늬 근육 세포, 섬유모 세포의 증식을 유도 할 수 있는 물질이다[8]. 1993년 Sueishi 등은 모야모야 환자의 autopsy 연구에서 내경 동맥의 중막와 혈관 내막에 있는 민무늬 근육 세포의 extracellular matrix에서 bFGF의 존재를 확인함으로 bFGF가 모야모야병에서 내경 동맥 협착을 유발하는 물질임을 강력히 시사하였다[17]. 물론 모야모야병에서 bFGF가 많다는 사실만으로 bFGF가 이 질환의 병인이라고 말하기는 어렵다. 그럼에도 불구하고 bFGF와 모야모야병이 서로 관계가 있음은 부인하기 어렵다. 그렇다면 결국 bFGF가 어떤 경우 높은 농도로 유지되는지가 중요한 요점이 될 것이다. 이와 관련된 보고는 많지 않으나 1989년 Schweigerer 등은 흰쥐에서 실험적 허혈을 유발하였을 때 교세포가 bFGF에 대해 양성으로 반응하고 허혈성 세포 손상 시 분비한다고 보고하였다[15]. 본 연구 결과도 아무런 증상이 없었던 환자보다는 허혈성 증상이 있었던 환자에서 더 높은 bFGF가 검출되었다는 점을 고려하면 bFGF는 허혈성 뇌손상에서 비특이적으로 검출될 수도 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서 모든 환자는 허혈성 증상이 더 이상 진행되지 않은 상태였다는 점과 허혈성 증상이 없었던 환자라 하여도 정상인보다는 많은 bFGF가 검출되었다는 점을 고려하면 단순히 허혈성 뇌손상만으로는 많은 bFGF의 검출 원인으로 설명하기 어렵다. 허혈과 bFGF와의 관계에서 본 연구 결과 중 SPECT를 이용한 뇌혈류와 bFGF의 농도와의 관계는 흥미롭다. 현재 허혈 증상이 있느냐의 여부와 밀접한 관계가 있을 것으로 생각되는 뇌혈류의 차이는 bFGF의 농도에 큰 영향을 주지 못한 반면 cerebrovascular response(CVR)의 차이는 분명한 영향을 준 것이다. 현재의 허혈 유무, 즉 뇌혈류의 감소는 일시적인 자극으로 한꺼번에 많은 bFGF가 분비된다고 하여도 bFGF의 짧은 반감기를 고려하면 장기간 지속적으로 유지되기 어렵다. 1996년 Yoshimoto 등도 성인의 단순 허혈성 질환이 있는 환자보다 모야모야 환자의 뇌척수액에 bFGF가 높은 농도로 유지됨을 보고하였다. 그러나 CVR의 감소는 지속적인 허혈 예비 상태를 의미하며 이러한 상태가 지속적으로 높은 bFGF의 농도를 유지하게 하는 원인이 아닐까 생각된다. 본 연구에서 모야모야 환자의 임상 증상의 진행 속도와의 관계에서도 비슷한 추론을 할 수 있다. 허혈성 증상이 잦았던 경우가 증상이 없었던 경우에 비해 현저히 많은 bFGF를 가지고 있었는데 이것으로 보아 지속적 허혈 상태가 원인이었을 것으로 추정된다. 저자들은 모야모야병의 병인으로 지금까지 알려진 것처럼 모야모야병이 유전적 결함을 가지고 있는 상태에서 지속적 허혈 또는 여러 가지의 촉진 인자에 의해 bFGF가 과도하게 분비되어 내경 동맥의 협착을 유도하며 동시에 맥관 형성을 유발하는 것이 아닐까 추정한다. 모야모야병의 병인에 대한 연구는 아직은 많은 부분이 해결되지 않은 상태이며 bFGF의 분비와 관련된 유전적인 결함이 무엇인지 또 어떤 촉진 인자에 의해 이 유전적 결함이 자극을 받는지 등은 더 많은 연구가 필요할 것이다.

결 론

본 연구 결과는 모야모야 환자의 뇌척수액은 정상 소아에서 보다 현저히 많은 bFGF를 포함하고 있음을 나타내었다. bFGF가 모야모야병의 병인인지는 확실치 않으나 뇌척수액에 존재하는 bFGF의 농도는 모야모야병의 진행 과정과 밀접한 관계가 있으며 간접 재혈관 수술 후 수술 결과를 예측하는데 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 생각된다.

• 논문접수일 : 1999년 12월 3일
• 심사완료일 : 2000년 8월 16일
• 책임저자 : 최 중 언
120 - 752 서울 서대문구 신촌동 134 번지,
연세대학교 의과대학 신경외과학교실
전화 : 02) 361 - 6214, 전송 : 02) 393 - 9979
E - mail : juchoi@yumc.yonsei.ac.kr

References

1) l-Amro A. Schultz H : *Moyamoya vasculopathy after cranial irradiation--a case report. Acta Oncologica. 34 : 261-3, 1995*
2) Baird A, Waliche PA : *Fibroblast growth factors. Br Med Bull 45 : 438-452, 1989*
3) Bitzer M. Topka H : *Progressive cerebral occlusive disease after radiation therapy. Stroke. 26 : 131-6, 1995.*
4) Coakham HB, Duchen LW, Scaravilli F : *Moyamoya disease: Clinical and pathological report of a case with associated my-opathy. J Neurol Neurosrug Psych 42 : 289, 1979*
5) Folkman J, Shing Y : *Angiogenesis. J Biol Chem 267 : 10931-10934, 1992*
6) Gospodarowwicz D : *Isolation and characterization of acidic and basic growth factor. In methods in enzymology. Peptide Growth factors. Vol 147B, Orland, Fla : Academic Press Inc : 106-117, 1987*
7) Hirata Y. Matsukado Y. Mihara Y. Kochi M. Sonoda H. Fukumura A : *Occlusion of the internal carotid artery after radiation therapy for the chiasmal lesion. Acta Neurochirurgica 74 : 141-7, 1985.*
8) Hoshimaru M, Takahashi JA, Kikuchi H, Nagata I, Hatanaka M : *Possible roles of basic fibroblast growth factor in the pathogenesis of moyamoya disease : an immunohistochemical study. J Neurosurg 75 : 267-270, 1991*

9) Houkin K, Abe H, Yoshimoto T, Takahashi A：*Is "unilatera" moyamoya disease different from moyamoya disease? J Neurosurg 85：772-776, 1996*
10) Hu DE, Fan TPD：*Suppression of VEGF-induced angiogenesis by the protein tyrosine kinase inhibitor, lavendusin A. Br J Pharmacol 114：262-268, 1995*
11) Kitahara T, Okumura K, Semba A, Yamaura A, Makino H：*Genetic and immunologic analysis on moya-moya. J Neurol Neurosurg Psych 45：1048-1052, 1982*
12) Kitahara T, Ariga N, Yamaura Q, Makino H, Maki Y：*Familial occurrence of moya-moya disease：report of three Japanese families. J Neurrol Neurosurg Psych 42：208-214, 1979*
13) Kiyota Y, Takami K, Iwane M, Shino A, Miyamoto M, Tsukuda R, Nagaoka A：*Increase in basic fibroblast growth factor-like immunoreactivity in rat brain after forebrain ischemia. Brain Res 545：322-328, 1991*
14) Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R：*Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro. Biochem Biophys Res Commun 189：824-831, 1992*
15) Schweigerer L, Neufeld G, Friedman J, Arabaham JA, Fiddes JC, Gospodarowwicz D：*Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor, a mitogen that promotes their own growth. Nature 325：209-221, 1989*
16) Soriani S, Scarpa P, Voghenzi A, De Carlo L, Cilio R：*Moyamoya disease in childhood：a familial case report. Child's Nerv Syst 9：215-219, 1993*
17) Sueishi K, Kono S：*Immunohistochemical localization of basic fibroblast growth factor in the narrowed arteries of the arteries of Willis in moyamoya disease. In：Fuki H, ed. 1992 proceedings of the Research Committee on Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis [in Japanese]. Tokyo, Japa：Ministry of the Health and Walfore Japan. 1993, pp131-133*
18) Suzui H, Hoshimaru M, Takahashi JA, Kikuchi H, Fukumoto M, Ohta M, Itoh N, Hatanaka M：*Immunohistochemical reactions for fibroblast growth factor receptor in arteries of patients with moyamoya disease. Neurosurgery 35：24-25, 1994*
19) Suzuki J, Takaku A：*Cerebrovascular "Moyamoya" disease. Disease showing abnormal netlike vessels in base of brain. Arch Neurol 20：288-299, 1969*
20) Suzuki J, Kodama N：*Moyamoya disease-A review. Stroke 14：104-109, 1983*
21) Szekanecz Z, Shah MR, Harlow LA, Pearce WH, Koch AE：*Interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha are involved in human aotic endothelial cell migration. Pathology 62：134-139, 1994*
22) Yamashita M, Oka K, Tanaka K：*Histopathology of the brain vascular network in moyamoya disease. Stroke 14：50-58, 1983*
23) Yoshimoto T, Houkin K, Takahashi A, Abe H：*Angiogenic factors in moyamoya disease. Stroke 27：2160-2165, 1996*